

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ³ : A61K 31/13, 31/365	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 85/ 00107 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Januar 1985 (17.01.85)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE84/00137 (22) Internationales Anmeldedatum: 19. Juni 1984 (19.06.84) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 33 23 321.7 (32) Prioritätsdatum: 24. Juni 1983 (24.06.83) (33) Prioritätsland: DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Berlin und Bergkamen, Müllerstrasse 170/178, D-1000 Berlin 65 (DE). (72) Erfinder;und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : SCHULZE, Paul, Eberhard [DE/DE]; Endestrasse 30, D-1000 Berlin 39 (DE). KERB, Ulrich [DE/DE]; Prinzregentenstrasse 7, D-1000 Berlin 31 (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), JP, NL (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: PROPHYLAXIS AND THERAPY OF CORONARY HEART DISEASES BY LOWERING THE ESTRO- GEN CONCENTRATION (54) Bezeichnung: PROPHYLAXE UND THERAPIE VON KORONAREN HERZKRANKHEITEN DURCH SEN- KUNG DES ÖSTROGENSPIEGELS (57) Abstract Utilisation of antiestrogen and aromatase inhibitors, optionally in combination with β -receptor blockers for the pro- phylaxis and therapy of coronary heart diseases. Substances such as tamoxifen are considered to be used as antiestrogen, and such as testolactone to be used as aromatase inhibitors. (57) Zusammenfassung Verwendung von Antiöstrogenen und Aromatasehemmern, gegebenenfalls in Kombination mit β -Rezeptorenblok- kern, zur Prophylaxe und Therapie von koronaren Herzkrankheiten. Als Antiöstrogenen kommen Substanzen wie Tamo- xifen und als Aromatasehemmer solche wie Testolacton infrage. <div style="text-align: right; margin-top: 100px;">BEST AVAILABLE COPY</div>		

ATTORNEY DOCKET NUMBER:10177-211-999
(Cam.no. 008563-999208
SERIAL NUMBER: 09/910.388
REFERENCE: B21

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	ML	Mali
AU	Australien	GA	Gabun	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BE	Belgien	HU	Ungarn	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	IT	Italien	NO	Norwegen
BR	Brasilien	JP	Japan	RO	Rumänien
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
DE	Deutschland, Bundesrepublik	LU	Luxemburg	TD	Tschad
DK	Dänemark	MC	Monaco	TG	Togo
FI	Finnland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika

Prophylaxe und Therapie von koronaren
Herzkrankheiten durch Senkung des Östrogenspiegels

Die Erfindung betrifft die Prophylaxe und Therapie von koronaren Herzkrankheiten durch Senkung des Östrogenspiegels. Koronare Herzkrankheiten gehören zu den häufigsten lebensbedrohenden Gefäßerkrankungen. Zur Behandlung dieser Krankheiten verwendet man mehrere Präparate, die einmal auf das Gefäßsystem erweiternd wirken, die die gestörte Sauerstoffversorgung des Herzmuskelgewebes (Myocard) verbessern und die dazu noch die Bildung von Blutgerinnseln (Thrombozytenaggregation) verhindern sollen. Darüber hinaus wird auch der Blutdruck medikamentös gesenkt.

Obwohl seit vielen Jahren bekannt ist, daß Männer mit koronaren Herzkrankheiten wie Angina pectoris, Koronarinsuffizienz, drohendem oder eingetretenem Herzinfarkt im Serum erhöhte Östrogenspiegel aufweisen, hat man noch niemals versucht, eine Behandlung vorzunehmen, bei der der Östrogenspiegel gesenkt wird.

Eine Behandlung durch Senkung des Östrogenspiegels wurde bisher nur bei Erkrankungen endokriner Drüsen vorgeschlagen, zum Beispiel bei Mammakarzinom (US-Patent 4.235.893, Endocrinology 100 (1977) 1684 - 1695), Prostatahyperplasie (DE-OS 2 817 157 und DE-OS 3 121 153) oder Oligospermie (J. Clin. End. and Met. 52 (1981) 897 - 902).

Zur Senkung des Östrogenspiegels kommen Antiöstrogene wie Tamoxifen und insbesondere Aromatasehemmer wie Testolacton infrage.



- 2 -

Man hat festgestellt, daß der Serumöstradiolspiegel bei Männern mit koronaren Herzkrankheiten signifikant höher liegt als bei gesunden Männern (The American Journal of Medicine 74 (1983) 863 - 869). Ebenso sind die Serum-östrogenspiegel bei Männern mit akutem Herzinfarkt erhöht (The American Journal of Medicine 73 (1982) 872 - 881).

Ferner ist bekannt, daß Aromatasehemmer den Östrogengehalt im Plasma senken (J. Clin. and Met. 52 (1981) 897 - 902).

Es wurde nun gefunden, daß durch Verabreichung von Aromatasehemmern auch der Östrogengehalt im Herzvorhof (Atrium cordis) vermindert werden kann.

Behandelt man geriatrische Rattenböcke (Alter ca. 2 Jahre) über 8 Tage subkutan mit einem Aromatasehemmer, wie zum Beispiel täglich 6 mg 4-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion, und senkt damit den Östrogengehalt im Plasma, so findet man nach Gabe von (³H)-Östradiol einen überraschenden Anstieg der Tritiumaufnahme im Atrium gegenüber einer nicht mit 4-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion behandelten Kontrollgruppe. Hieraus läßt sich schließen, daß der Aromatasehemmer den Östrogenspiegel insgesamt im Organismus senkt und damit auch den Einbau von Östrogenen im Atrium vermindert. Mit der dann folgenden Zugabe von spezifisch hoch Tritium-markiertem Östradiol (1 µg 3,17-Dihydroxy-1,3,5(10)-/2,4,6,7,16,17-³H₇-estratrien) findet eine bevorzugte Aufnahme in die an Östrogen verarmten Östrogenrezeptoren im Atrium statt. Der Faktor der Anreicherung gegenüber der Kontrollgruppe beträgt 3 und bestätigt damit die hohe Bedeutung, die im Zusammenhang zwischen Östrogenspiegel im Plasma, Östrogenaufnahme im Herzmuskel und koronaren Erkrankungen gegeben ist.



- 3 -

Erste Ergebnisse einer Nacharbeitung einer in Science 196 (1977) 319 - 321 publizierten Arbeit von Stumpf et al. zeigen nach Applikation von (³H)-Östradiol bei nicht vorbehandelten 2 Jahre alten Rattenböcken einen etwa 3fach höheren Östrogengehalt im Atrium als in anderen Teilen des Herzens oder im Plasma.

Aus in vitro-Untersuchungen zur Aromatasehemmwirkung mit β -Rezeptoren-Blockern in Sertoli-Zellen (Molecular and Cellular Endocrinology, 13 (1979) 241 - 253) ist bekannt, daß eine durch Inkubation mit Testosteron und Stimulation mit Epinephrin um den Faktor 9 verstärkte Bildung von Östradiol durch Zusatz von Propranolol auf das 2fache der Östradiolbildung gegenüber der Kontrollgruppe abfällt.

In neuen von V. Hansson, Oslo, durchgeführten in vitro-Studien wurde nun gefunden, daß sowohl β -Rezeptorenblocker, wie Propranolol und Mepindolol, als auch Aromatasehemmer, wie Testolacton und 4-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion, in Sertoli-Zellkulturen eine durch Isoproterenol induzierte Aromatisierung zu hemmen vermögen. Hier bietet sich eine Parallele in der Wirkungsweise von β -Blockern und Aromatasehemmern an. Wenn auch der biochemische Angriffspunkt im Ablauf der Ereignisse, die zur Aromatisierung führen, ein anderer ist, so bleibt letztlich beiden Stoffklassen gemeinsam eine Minderung des endogenen Östrogengehalts.

Aus den Ergebnissen der Studien von Hansson läßt sich folgern, daß die Aromatasehemmwirkung - mit ihrer Konsequenz einer verminderten Östrogenbildung - auch das Wirkprofil der β -Blocker prägt. So wie Isoproterenol sollte auch Adrenalin (Epinephrin) die Aromatisierung induzieren. β -Blocker greifen zweimal in den Östrogenbildungsregelmechanismus ein. Einmal über eine verminderte



- 4 -

Adrenalinausschüttung per se und Blockierung des Angriffspunktes von Adrenalin (β -Receptoren) und der damit geringeren Stimulierung einer Aromatisierung und zum anderen über die nachgewiesene sekundäre Hemmwirkung auf die als Folge der Stimulierung anlaufende Aromatisierung.

Erste klinische Versuche mit dem Aromatasehemmer Testolacton bei Patienten mit koronaren Herzkrankheiten sind vielversprechend.

In einem Fall ließen Angina-pectoris-Beschwerden schon nach 4wöchiger Einnahme von täglich je 2 mal 100 mg Testolacton nach und verschwanden schließlich völlig. Das durch Krampf- und Angstzustände gekennzeichnete Krankheitsbild wurde vom Patienten nicht mehr empfunden. Die Therapie wurde 5 Monate fortgesetzt. In dieser Zeit traten nur noch einmal kurzfristig Herzbeschwerden auf, die jedoch den früheren schmerzhaften Schweregrad nicht erreichten.

Auch nach Absetzen des Testolactons blieben die Beschwerden aus, und der Patient ist weiterhin - nach Ablauf von weiteren 8 Monaten - beschwerdefrei. Da ein lebensbedrohender Zustand nicht vorlag, kann mit der Medikation so lange ausgesetzt werden, bis erneut Beschwerden eintreten, die dann nach Einsatz einer Erhaltungsdosis wieder zum Verschwinden gebracht werden können.

Die Dosierung des Antiöstrogens bzw. des Aromatasehemmers richtet sich nach der Art und Schwere der Herzkrankheit. Im allgemeinen wird man mit einer täglichen Dosis eines Antiöstrogens, die der von 10 bis 200 mg Tamoxifen entspricht, oder eines Aromatasehemmers, die der von 50 bis 1000 mg Testolacton entspricht, auskommen.



Zur Prophylaxe und Therapie von koronaren Herzkrankheiten sind erfindungsgemäß alle Stoffe geeignet, die eine Senkung des Östrogenspiegels bewirken. Zu diesen Stoffen zählen alle Antiöstrogene, die sowohl steroidal als auch nicht-steroidal sein können. Zu den am besten untersuchten nicht-steroidalen Antiöstrogenen zählen:

Tamoxifen ((Z)-2-/ \bar{p} -(1,2-Diphenyl-1-butenyl)-phenoxy7-N,N-dimethylethylamin) und dessen Salze,
Clomifen (1-/ \bar{p} -(β -diethylaminoethoxy)phenyl7-1,2-diphenylchloroethylen,
Cyclofenil (Bis(p-acetoxyphenyl)cyclohexylidenmethan,
Nafoxidin (1-(2-/ \bar{f} -(6-Methoxy-2-phenyl-3,4-dihydro-1-naphthyl)phenoxy7-ethyl)-pyrrolidin, hydrochlorid u.a.

Als Beispiele für steroidale Antiöstrogene seien 11 α -Methoxy-17 α -ethinyl-östradiol und 16 β -Ethylöstradiol genannt.

Ein Übersichtsreferat über die "Pharmalogie der Anti-östrogene", in dem noch weitere Antiöstrogene abgehandelt werden, ist publiziert in "Gynäkologe" 12 (1979) 199 - 211, Springer-Verlag.

Da die beim Manne vorhandenen Östrogene vorwiegend aus der peripheren Aromatisierung von androgenen Hormonen stammen (Excerpta Medica 1979, 42 - 50 und J. Clin. Endocrinol. Metab. 27 (1967) 1103 - 1111), sind Aromatasehemmer zur Senkung des Östrogenspiegels beim Manne besonders gut geeignet. Durch Verabreichung von Aromatasehemmern wird die Bildung von biologisch wirksamen Östrogenen (Östrogenbiosynthese) verhindert bzw. gehemmt. Erfindungsgemäß sind alle Aromatasehemmer geeignet, die die Östrogenbiosynthese hemmen und selbst nur geringe oder keine östrogene oder andere hormonelle Wirkung entfalten. Aromatasehemmer gemäß



- 6 -

vorliegender Erfindung sind zum Beispiel
Testolacton (17a-Oxa-D-homo-androsta-1,4-dien-3,17-dion,
Androst-4-en-4-ol-3,17-dion (Endocrinology 100 (1977)
1684 - 1695),
Ester des Androst-4-en-4-ol-3,17-dions (US-Patent 4 235 893).

Weitere geeignete Aromatasehemmer werden beschrieben
beispielsweise in Endocrinology 92 (1973) 866 - 880,
DE-OS 3 124 719 und US-Patent 4 289 762.

Die Erfindung betrifft auch Mittel zur Senkung des Östro-
genspiegels für die Prophylaxe und Therapie von koronaren
Herzkrankheiten bei Männern, wobei Antiöstrogene und ins-
besondere Aromatasehemmer zur Senkung des Östrogenspiegels
geeignet sind.

Die Wirkstoffe (Östrogenspiegelsenker) können mit den in
der galenischen Pharmazie üblichen Zusätzen, Trägersub-
stanzen und/oder Geschmackskorrigentien nach an sich be-
kannten Methoden zu den üblichen Applikationsformen ver-
arbeitet werden, beispielsweise für die orale, perkutane
oder parenterale Applikation.

Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere
Tabletten, Dragées, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder
Lösungen infrage.

Die wie oben angegeben formulierten Arzneimittel enthalten
vorzugsweise

10 - 100 mg Tamoxifen oder biologisch äquivalente Mengen
eines anderen Antiöstrogens oder
50 - 200 mg Testolacton oder biologisch äquivalente Mengen
eines anderen Aromatasehemmers.



- 7 -

Darüber hinaus können zur Behandlung von Herzkrankheiten gemäß vorliegender Erfindung auch Antiöstrogene oder Aromatasehemmer mit β -Rezeptorenblockern gemeinsam verabreicht werden. Antiöstrogene und β -Rezeptorenblocker oder Aromatasehemmer und β -Rezeptorenblocker werden vorzugsweise gleichzeitig in getrennten oder einheitlichen Dosiseinheiten appliziert.

β -Rezeptorenblocker werden zusammen mit Antiöstrogenen oder Aromatasehemmern in gleicher Form und gleicher oder bis auf die Hälfte herabgesetzter Menge im Vergleich zu der Behandlung mit β -Blockern allein appliziert.

Das Gewichtsverhältnis von Aromatasehemmer zu β -Blocker liegt für Testolacton als Aromatasehemmer und Propranolol als β -Blocker etwa bei 1 : 1 bis 15 : 1. Je nach der Wirkungsstärke der Wirkstoffe kann das Gewichtsverhältnis der Kombination entsprechend angepaßt werden.

Als β -Rezeptorenblocker sind außer Propranolol auch alle anderen bekannten β -Blocker geeignet, wie zum Beispiel Oxprenolol, Nadolol, Pindolol, Mepindolol, Sotalol usw.



- 8 -

Beispiel 1

100,0 mg	17a-Oxa-D-homoandrosta-1,4-dien-3,17-dion (Testolacton)
80,5 mg	Lactose
39,5 mg	Maisstärke
2,5 mg	Poly-N-Vinylpyrrolidon 25
2,0 mg	Aerosil
<u>0,5 mg</u>	Magnesiumstearat
225,0 mg	Gesamtgewicht der Tablette, die in üblicher Weise auf einer Tablettenpresse hergestellt wird.

Beispiel 2

50,0 mg	17a-Oxa-D-homoandrosta-1,4-dien-3,17-dion (Testolacton)
115,5 mg	Lactose
54,5 mg	Maisstärke
2,5 mg	Poly-N-Vinylpyrrolidon 25
2,0 mg	Aerosil
<u>0,5 mg</u>	Magnesiumstearat
225,0 mg	Gesamtgewicht der Tablette, die in üblicher Weise auf einer Tablettenpresse hergestellt wird.



Beispiel 3

Zusammensetzung einer öligen Lösung:

50,0 mg 17a-Oxa-D-homoandrosta-1,4-dien-3,17-dion
(Testolacton)
378,4 mg Rizinusöl
643,6 mg Benzylbenzoat
1072,0 mg $\hat{=}$ 1 ml Lösung

Die Lösung wird in eine Ampulle gefüllt und sterilisiert.

Beispiel 4

Zusammensetzung einer Tablette:

20,0 mg (Z)-2- \bar{p} -(1,2-Diphenyl-1-butenyl)-phenoxy/-
N,N-dimethyläthylamin (Tamoxifen)
120,5 mg Lactose
59,5 mg Maisstärke
2,5 mg Poly-N-Vinylpyrrolidon 25
2,0 mg Aerosil
0,5 mg Magnesiumstearat
205,0 mg Gesamtgewicht der Tablette, die in üblicher Weise
auf einer Tablettenpresse hergestellt wird.



Patentansprüche

- 1.) Mittel zur Senkung des Östrogenspiegels für die Prophylaxe und Therapie von koronaren Herzkrankheiten bei Männern.
- 2.) Mittel nach Anspruch 1 auf Basis eines Antiöstrogens, gegebenenfalls in Kombination mit einem β -Rezeptorenblocker.
- 3.) Mittel nach Anspruch 1 auf Basis eines Aromatasehemmers, gegebenenfalls in Kombination mit einem β -Rezeptorenblocker.
- 4.) Mittel nach Anspruch 1 in einer oralen Applikationsform.
- 5.) Mittel nach Anspruch 1 für die perkutane oder parenterale Applikation.
- 6.) Mittel nach Anspruch 1, enthaltend 10 - 100 mg Tamoxifen oder biologisch äquivalente Mengen eines anderen Antiöstrogens.
- 7.) Mittel nach Anspruch 1, enthaltend 50 - 200 mg Testolacton oder biologisch äquivalente Mengen eines anderen Aromatasehemmers.
- 8.) Prophylaxe und Therapie von koronaren Herzkrankheiten bei Männern durch Senkung des Östrogenspiegels.
- 9.) Verwendung von Antiöstrogenen, gegebenenfalls in Kombination mit β -Blockern zur Prophylaxe und Therapie von koronaren Herzkrankheiten nach Anspruch 8.



- 10.) Verwendung von Tamoxifen gemäß Anspruch 9.
- 11.) Verwendung von täglich 10 - 200 mg Tamoxifen bzw. biologisch äquivalente Mengen eines anderen Anti-östrogens nach Anspruch 9.
- 12.) Verwendung von Aromatasehemmern, gegebenenfalls in Kombination mit β -Blockern, zur Prophylaxe und Therapie von koronaren Herzkrankheiten nach Anspruch 8.
- 13.) Verwendung von Testolacton gemäß Anspruch 12.
- 14.) Verwendung von täglich 50 - 1000 mg Testolacton bzw. biologisch äquivalente Mengen eines anderen Aromatasehemmers nach Anspruch 12.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE 84/00137

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ³ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. ³ : A 61 K 31/13; A 61 K 31/365																	
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Minimum Documentation Searched ⁴</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 30%; border-bottom: 1px solid black;">Classification System</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;">Int. Cl.³</td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;">A 61 K 31/00</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵</div>			Classification System	Classification Symbols	Int. Cl. ³	A 61 K 31/00											
Classification System	Classification Symbols																
Int. Cl. ³	A 61 K 31/00																
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Category ⁶</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷</th> <th style="width: 20%; border-bottom: 1px solid black;">Relevant to Claim No. ¹⁸</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">GB. A. 2078749 (MERRELL DOW) 13 January 1982, see page 1. in particular lines 22.23</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-4.8.9.12.14</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">US. A. 4289762 (B.W.METCALF) 15 September 1981, see column 2, lines 65-68; column 3, lines 1.2</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-4.8.9.12.14</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">LU. A. 83544 (SCHERING AG) 01 December 1981, see claims</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">3.7.12-14</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">The Merck Index, tenth edition, published in 1983, see page 1300, compound 8923; page 1312, compound 8999</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">6.7.10.12-14</td> </tr> </table>			Category ⁶	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸	X	GB. A. 2078749 (MERRELL DOW) 13 January 1982, see page 1. in particular lines 22.23	1-4.8.9.12.14	X	US. A. 4289762 (B.W.METCALF) 15 September 1981, see column 2, lines 65-68; column 3, lines 1.2	1-4.8.9.12.14	X	LU. A. 83544 (SCHERING AG) 01 December 1981, see claims	3.7.12-14	X	The Merck Index, tenth edition, published in 1983, see page 1300, compound 8923; page 1312, compound 8999	6.7.10.12-14
Category ⁶	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸															
X	GB. A. 2078749 (MERRELL DOW) 13 January 1982, see page 1. in particular lines 22.23	1-4.8.9.12.14															
X	US. A. 4289762 (B.W.METCALF) 15 September 1981, see column 2, lines 65-68; column 3, lines 1.2	1-4.8.9.12.14															
X	LU. A. 83544 (SCHERING AG) 01 December 1981, see claims	3.7.12-14															
X	The Merck Index, tenth edition, published in 1983, see page 1300, compound 8923; page 1312, compound 8999	6.7.10.12-14															
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁵</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the International filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"Δ" document member of the same patent family</p> </div> </div>																	
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search ¹⁹ 13 September 1984 (13.09.84) </td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report ² 01 October 1984 (01.10.84) </td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> International Searching Authority ¹ European Patent Office </td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer ²⁰ </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search ¹⁹ 13 September 1984 (13.09.84)	Date of Mailing of this International Search Report ² 01 October 1984 (01.10.84)	International Searching Authority ¹ European Patent Office	Signature of Authorized Officer ²⁰											
Date of the Actual Completion of the International Search ¹⁹ 13 September 1984 (13.09.84)	Date of Mailing of this International Search Report ² 01 October 1984 (01.10.84)																
International Searching Authority ¹ European Patent Office	Signature of Authorized Officer ²⁰																

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/DE 84/00137 (SA 7403)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 25/09/84

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB-A- 2078749	13/01/82	BE-A- 889401	28/12/81
		FR-A, B 2485543	31/12/81
		NL-A- 8103101	18/01/82
		JP-A- 57038797	03/03/82
		US-A- 4322416	30/03/82
		SE-A- 8103963	28/12/81
		AU-A- 7237081	07/01/82
		DE-A- 3124780	03/06/82
		CA-A- 1173431	28/08/84
US-A- 4289762	15/09/81	GB-A- 2135314	30/08/84
		BE-A- 889404	28/12/81
		GB-A- 2078750	13/01/82
		FR-A, B 2485544	31/12/81
		NL-A- 8103098	18/01/82
		JP-A- 57038798	03/03/82
		DE-A- 3124719	18/03/82
		SE-A- 8103988	28/12/81
		AU-A- 7236981	07/01/82
LU-A- 83544	01/12/81	CA-A- 1173432	28/08/84
		BE-A- 890521	29/03/82
		DE-A- 3121153	09/12/82
		JP-A- 57193411	27/11/82
		GB-A- 2100601	06/01/83
		NL-A- 8103874	16/12/82
		AU-A- 8407482	25/11/82

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 84/00137

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ³		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. ³ : A 61 K 31/13; A 61 K 31/365		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁴		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. ³	A 61 K 31/00	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁵		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ¹⁴		
Art [*]	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der Maßgeblichen Teile ¹⁷	Betr. Anspruch Nr. ¹⁸
X	GB, A, 2078749 (MERRELL DOW) 13. Januar 1982, siehe Seite 1, insbesondere Zeilen 22,23	1-4,8,9,12,14
X	US, A, 4289762 (B.W. METCALF) 15. September 1981, siehe Spalte 2, Zeilen 65-68; Spalte 3, Zeilen 1,2	1-4,8,9,12,14
X	LU, A, 83544 (SCHERING AG) 1. Dezember 1981, siehe Ansprüche	3,7,12-14
X	The Merck Index, tenth edition, veröffentlicht in 1983, siehe Seite 1300, compound 8923; Seite 1312, compound 8999	6,7,10,12-14

<p>[*] Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁵:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche [*]		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts [*]
13. September 1984		01 OCT. 1984
Internationale Recherchenbehörde ¹		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten ¹⁹
Europäisches Patentamt		G.L.M. KRUYDENBERG

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/DE 84/00137 (SA 7403)

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 25/09/84

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB-A- 2078749	13/01/82	BE-A- 889401	28/12/81
		FR-A, B 2485543	31/12/81
		NL-A- 8103101	18/01/82
		JP-A- 57038797	03/03/82
		US-A- 4322416	30/03/82
		SE-A- 8103963	28/12/81
		AU-A- 7237081	07/01/82
		DE-A- 3124780	03/06/82
		CA-A- 1173431	28/08/84
US-A- 4289762	15/09/81	GB-A- 2135314	30/08/84
		BE-A- 889404	28/12/81
		GB-A- 2078750	13/01/82
		FR-A, B 2485544	31/12/81
		NL-A- 8103098	18/01/82
		JP-A- 57038798	03/03/82
		DE-A- 3124719	18/03/82
		SE-A- 8103988	28/12/81
		AU-A- 7236981	07/01/82
LU-A- 83544	01/12/81	CA-A- 1173432	28/08/84
		BE-A- 890521	29/03/82
		DE-A- 3121153	09/12/82
		JP-A- 57193411	27/11/82
		GB-A- 2100601	06/01/83
		NL-A- 8103874	16/12/82
		AU-A- 8407482	25/11/82

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang :
siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.